

© О.У. Вахабов, Б.Б. Султонов, Д.Ф. Хасанова, М.Г. Абдикаримов, Н.Т. Абдусаматов, Д.К. Абдурахмонов

УДК 616.62-006-036.87/08

О.У. Вахабов, Б.Б. Султонов, Д.Ф. Хасанова, М.Г. Абдикаримов, Н.Т. Абдусаматов, Д.К. Абдурахмонов

ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЯ ИММУННОЙ ЗАЩИТЫ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ НА ФОНЕ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ

Республиканский онкологический научный центр МЗ РУз (г. Ташкент, Узбекистан)

Работа выполнена в соответствии с планом НИР РОНЦ МЗ РУз по теме: «Разработка и совершенствование оперативных методов лечения больных раком мочевого пузыря» (номер гос. регистрации ДК 084.82.01).

Вступление. Одна из основных причин неудач хирургического лечения (ХЛ) рака мочевого пузыря (РМП) - это развитие рецидивов и местное распространение опухолевого процесса. Рецидивы после ХЛ злокачественных новообразований мочевого пузыря (ЗНМП) возникают в 30,4-76% случаев [3, 4].

Для снижения числа рецидивов широко используются химио- и лучевая терапия, и их сочетания. Оценка модификаций ХЛ с учетом изменений показателей иммунного статуса больных РМП имеет большое значение, т.к. иммунная система реагирует на протекающие в организме процессы изменением степени экспрессии поверхностных молекул [1, 2, 4].

Целью работы было сопоставление изменений иммунного статуса у больных РМП с частотой и сроками рецидивирования.

Объект и методы исследования. В основу настоящей работы положен анализ клинических наблюдений за 386 больным РМП в возрасте 41-75 лет, проходивших лечение в урологическом отделении РОНЦ МЗ РУз. Из них в стадии Т2 было 253 (65,5%) -, в Т3 - 133 (34,4%) больных. В зависимости от проведенного лечения больные были разделены на 4 группы:

1) группа А - 73 больным произведена только сегментарная резекция (СР);

2) группа Б - 199 больных, которым произведена СР с последующей профилактической телегамма-терапией (ТГТ) - СР+ТГТ;

3) группа В - 73 больных, получивших предоперационное облучение крупными фракциями с последующей СР и послеоперационной профилактической лучевой терапией (ЛТ) (КФ-ЛТ+СР+ТГТ);

4) группа Г - 41 больной, которым произведена трансуретральная резекция (ТУР) мочевого пузыря (МП) с последующей профилактической химиолучевой терапией (ХТ) (ТУР+ХТ-ЛТ).

Иммунологические исследования больным проводили методом фенотипирования лимфоцитов периферической крови (ОО «Сорбент-сервис» РФ). Статистическая обработка результатов проводилась методом вариационной статистики (программы Excel 7.0) с вычислением средней арифметической (М), средней ошибки (m). Сравнение средних значений двух выборок проводили путем определения критерия Стьюдента (t). Достоверными считали различия более 95% (при $p < 0,05$).

Результаты исследований и их обсуждение. В табл. 1 и 2 представлены данные иммунологических исследований больных РМП перед операцией с учетом стадии заболевания. Проведенные исследования указывают на то, для больных РМП характерным было выраженное увеличение относительных значений субпопуляции цитоксических Т(CD8)-лимфоцитов: $34,0 \pm 1,21\%$ в Т2- и $36,7 \pm 0,34\%$ в

Таблица 1

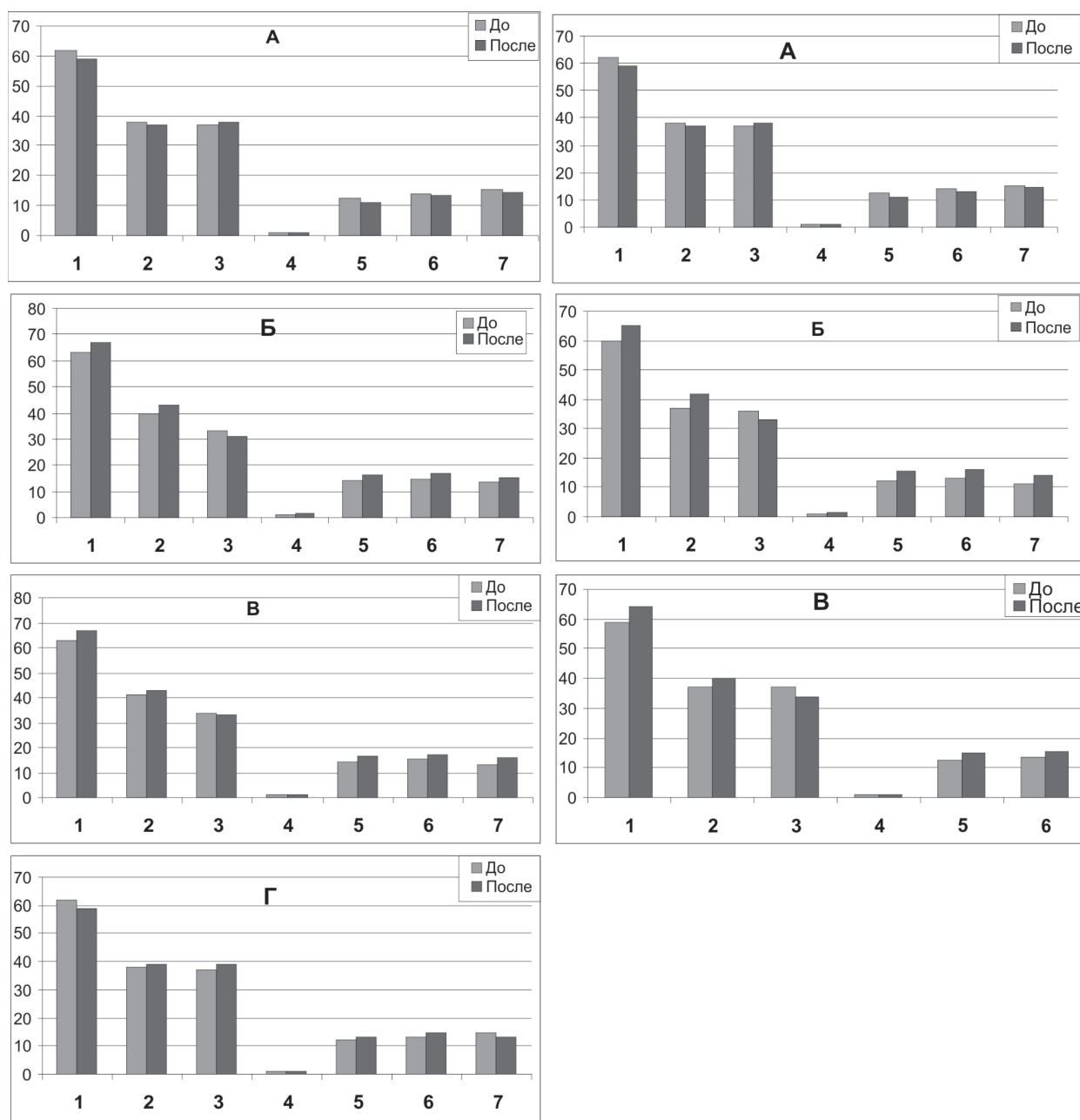
Состояние клеточного иммунитета у больных РМП

Стадия	Фенотип иммунокомпетентных клеток, %			
	CD3	CD4	CD8	ИРИ
Т2	64,0±1,46	41,5±2,18	34,0±1,21	1,22±0,12
Т3	60,3±1,03	37,3±0,34	36,7±0,34	1,02±0,02
Р	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05
Норма	60-75%	35-45%	25-30%	1,7-2,1

Таблица 2

Параметры клеточного иммунитета больных РМП

Стадия	Фенотип иммунокомпетентных клеток, %		
	CD16	CD19	HLA-DR
Т2	14,2±1,07	14,9±0,67	14,7±1,02
Т3	12,4±0,14	13,5±0,34	13,9±1,40
Р	>0,05	>0,05	>0,05
Норма	10-20%	12-24%	20-26%



T2

T3

Рис. Влияние терапии РМП в стадии T2 и T3 на изменение уровня основных показателей иммунного статуса в группах А, Б, В и Г в %:
1-CD3, 2- CD4,3-CD8, 4-ИРИ, 5- CD16, 6-CD19, 7-HLA-DR.

T3-стадиях соответственно), что отражается на значениях иммунорегуляторного индекса (ИРИ) (соотношение CD4/CD8), который снижался до $1,22 \pm 0,12$ в T2-, до $1,02 \pm 0,02$ в T3 стадии соответственно (табл. 1). У больных РМП выявили снижение относительной величины HLA-DR по сравнению с контролем, что указывает на значительную супрессию T-клеточного звена иммунитета (табл. 2). Указанные сдвиги при функционировании большинства T-клеточных параметров у больных РМП является объективным доказательством напряженности и

нарушений процессов иммунорегуляции, происходящих в организме больных РМЖ.

Содержание популяции В(CD19)- и Т(CD16)-лимфоцитов (популяция натуральных киллеров) не отличалось от нормы (табл. 2).

По-видимому, резкое возрастание количества Т(CD8)-клеток, обладающих цитотоксической функцией, и подавление на фоне этого параметра ИРИ свидетельствует о расстройстве процессов регуляции в иммунной системе больных РМП и, следовательно, является ведущим фактором в развитии РМП.

Иммунный статус больных РМП в стадии Т3 характеризуется более выраженным снижением уровня относительных показателей, по сравнению с Т2, но при этом только различие по уровню ИРИ является статистически достоверным.

У больных РМП, которым была проведена СР (группа А), наблюдали тенденцию в снижении относительного содержания Т(СD3) и Т(СD4)-лимфоцитов, что, соответственно, привело к достоверному снижению ИРИ по сравнению с исходными данными (до 1,1 против 1,49). Также при этом отмечали понижение относительной величины HLA-DR-клеток (**рис. А**). Аналогичные изменения происходят у больных РМП в стадии Т3.

Выявленные нарушения в иммунном статусе больных РМП являются причиной раннего наступления рецидивирования – через $13,6 \pm 0,61$ месяцев, со средней частотой рецидивов в 57,6% случаев (**табл. 3**).

СР с последующей ЛТ (**рисунок, Б**) приводила к умеренному возрастанию относительных величин Т(СD3)- и Т(СD4)- и одновременным снижением Т(СD8)-лимфоцитов в периферической крови больных РМП, что приводило к повышению ИРИ до 1,4 против $1,16 \pm 0,02$. Также происходило повышение Т(СD)16- и HLA-DR-лимфоцитов (при $P > 0,05$). Средние величины показателя рецидивов в этой группе составляли $14,2 \pm 0,32$ мес. после проведения операции (**табл. 2, В**).

У больных РМП, получивших предоперационное облучение крупными фракциями, СР и последующую послеоперационную профилактическую ЛТ (**рис.**, группа В), отмечалось незначительное увеличение ИРИ. Высокое значение относительной величины HLA-DR-лимфоцитов, по-видимому, указывало на слабую активацию клеточного иммунитета в этой группе. Такие же изменения, но на более низком уровне, выявлены у больных РМП в стадии Т3 (**группа В; табл. 3**).

Таблица 3

Частота и сроки наступления рецидивов у больных РМП после операции

Гр. больных	Стадия	Число больных	Частота рецидивов		Сроки наст. рец.(мес)	Изменения после терапии	
			Абс.	%		ИРИ	HLA-DR, %
А	Общ	73	42	57,6	$13,6 \pm 0,61$		
	Т2	46	26	56,5	$13,5 \pm 0,83$	↓(-0,4)	↓(-0,5)
	Т3	27	16	59,2	$13,7 \pm 1,20$	0	↓(-0,9)
Б	Общ	199	105	52,7	$14,2 \pm 0,32$		
	Т2	118	60	50,8	$15,2 \pm 0,46$	↑(+0,23)	↑(+1,7)
	Т3	81	45	55,5	$12,3 \pm 0,57$	↑(+0,29)	↑(+2,1)
В	Общ	73	39	53,4	$15,2 \pm 0,71$		
	Т2	48	24	50	$16,5 \pm 0,81$	↑(+0,1)	↑(+2,7)
	Т3	25	15	60	$13,1 \pm 1,27$	↑(+0,16)	↑(+1,3)
Г	Т2	41	20	48,7	$13,6 \pm 0,90$	0	↓(-1,7)

Примечание: изменение показателей: ↑ - увеличение, ↓ - снижение, 0 – отсутствие изменений.

У больных РМП с ТУР МП с последующей ХТ (группа Г) обнаружили подавление относительных величин Т(СD3) и HLA-DR-клеток, умеренное возрастание Т(СD16) и В(СD19)-лимфоцитов (**рис.**). Безрецидивный период составил - $13,6 \pm 0,9$ мес., а частота рецидивирования составила 48,7% (**табл. 3**).

Проведенные исследования показали, что состояние иммунитета у больных РМП находится в определенной связи со стадией опухолевого процесса и методов проводимой терапии. Так, например, больные групп Б, В и Г, получивших курсы ЛТ, в стадии Т2 частота рецидивирования составила в 48,7% - больные из группы Г, 50,8% и 50% - больные групп Б и В соответственно.

Низкие значения параметров иммунного статуса у больных группе Г по сравнению с группами Б и В, по-видимому, обусловили более раннее

наступление рецидивов в данной группе - спустя $13,6 \pm 0,9$ мес. (**табл. 3**).

Выводы. Таким образом, исследование иммунного статуса у больных РМП в динамике терапии предоставляет необходимую информацию для проведения лечения с подключением иммунотерапии, основной целью которой является сокращение частоты рецидивов, увеличение сроков безрецидивного периода и увеличения продолжительности жизни.

Перспективы дальнейших исследований. Исследования в этом направлении будут продолжены. Планируется усовершенствование хирургических методов лечения больных РМП, поиск и оптимизация применения ЛТ и ХТ в пред- и постоперационном периодах, оценка иммунного статуса в динамике лечения, а также поиск и апробация иммунокорректирующих способов лечения больных РМП.

Список литературы

1. Валькова Т.В. Сравнительная оценка показателей клеточного звена иммунной системы у больных раком почки и мочевого пузыря до и после хирургического лечения / Т.В. Валькова, Е.А. Шкапова, Р.А. Зуков // Сибирский онкологический журнал. – 2008. - № 1. – С. 14-17.
2. Златник Е.Ю. Применение иммунотерапии в комплексном лечении больных раком мочевого пузыря / Е.Ю. Златник, Д.В. Кузнецов, И.В. Лобанова // Медицинская иммунология. - 2004. - Т. 6, № 3-5. - С. 361-362.
3. Серегин И.В. Современные подходы к лечению рака мочевого пузыря / И.В. Серегин, К.М. Фигурин, В.М. Самойленко, М.В. Кисилевский // Клиническая медицина. – 2004. - № 3. – С. 50-54.
4. Харченко В.П. Иммунотерапия в лечении инвазивного рака мочевого пузыря / В.П. Харченко, А.Д. Каприн, С.А. Иванов, Х.А. Клименко // Вопросы онкологии. – 2006. – Т. 62, № 6. – С. 659-662.

УДК 616.62-006-036.87/08

ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЯ ИММУННОЙ ЗАЩИТЫ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ НА ФОНЕ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ

Вахабов О.У., Султонов Б.Б., Хасанова Д.Ф., Абдикаримов М.Г., Абдусаматов Н.Т., Абдурахмонов Д.К.

Резюме. Изучена система иммунитета у больных раком мочевого пузыря (РМП) на фоне комплексного лечения. У больных РМП выявлен дефицит клеточного звена иммунитета. Количество Т(СD16)-цитотоксических лимфоцитов, напротив, было повышено. Проведение лечения не привело к позитивным изменениям в иммунном статусе больных РМП.

Ключевые слова: сегментарная резекция, лучевая терапия, химиотерапия, трансуретральная резекция, иммунный статус, клеточный иммунитет.

УДК 616.62-006-036.87/08

ОСОБЛИВОСТІ ЗМІНИ ІМУННОГО ЗАХИСТУ У ХВОРИХ НА РАК СЕЧОВОГО МІХУРА НА ТЛІ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ

Вахабов О.У., Султонов Б.Б., Хасанова Д.Ф., Абдікарімов М.Г., Абдусаматов Н.Т., Абдурахмонов Д.К.

Резюме. Вивчено систему імунітету у хворих на рак сечового міхура (PCM) на тлі комплексного лікування. У хворих PCM виявлено дефіцит клітинної ланки імунітету. Кількість Т (CD16)-цитотоксичних лімфоцитів, навпаки, було підвищено. Проведене лікування не призвело до позитивних змін в імунному статусі хворих PCM.

Ключові слова: сегментарна резекція, променева терапія, хіміотерапія, трансуретральна резекція, імунний статус, клітинний імунітет.

UDC 616.62-006-036.87/08

Features Of Change Of Immune Protection At Patients With The Bladder Cancer Against Complex Treatment

Vakhobov O.U., Sultonov B.B., Khasanov D.F., Abdikarimov M.G., Abdusamatov N.T., Abdurahmonov D.C.

Summary. The system of immunity at patients with a bladder cancer (BC) against complex treatment is studied. At patients BC deficiency of a cellular link of immunity is revealed. Quantity T (CD16)-cytotoxic lymphocytes, on the contrary, has been raised. Treatment carrying out hasn't led to positive changes in the immune status of patients BC.

Key words: segmentary resection, radiation therapy, chemotherapy, transurethral resection, the immune status, cellular immunity.

Стаття надійшла 7.11.2011 р.